

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25206>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

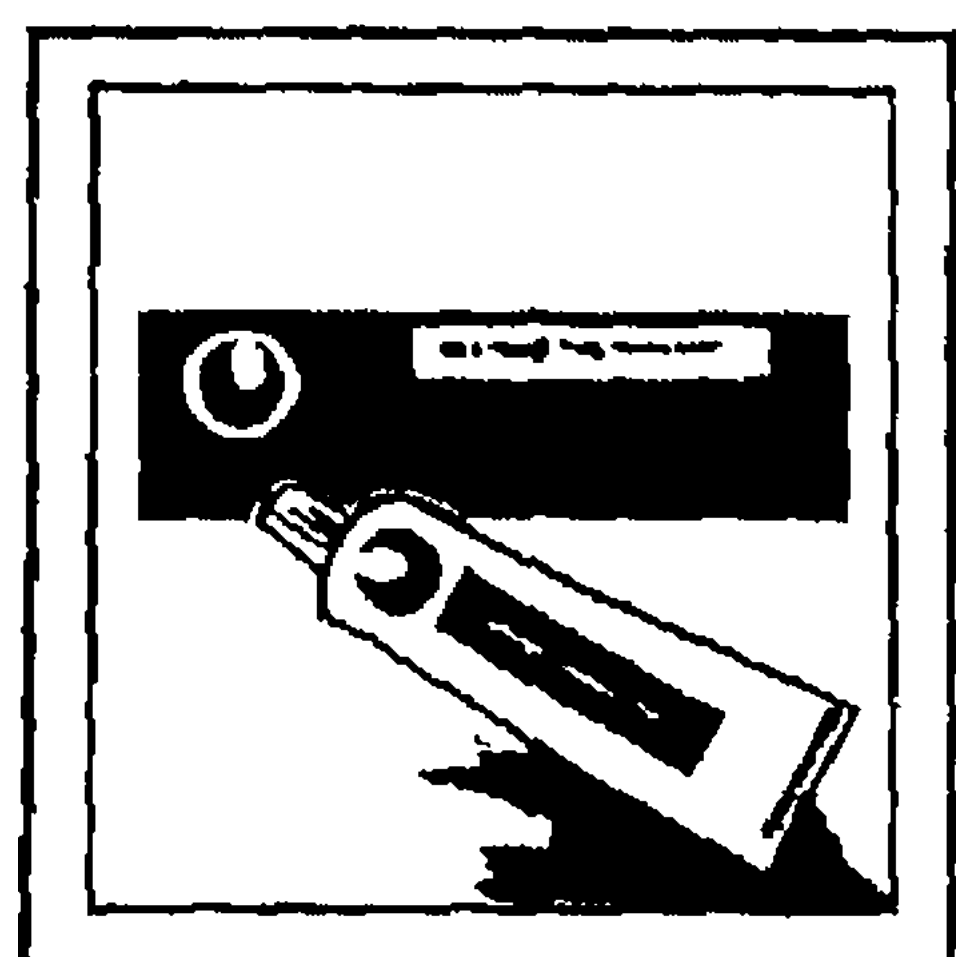
Verwekkers van vaginale infecties (2)

Andere verwekkers dan *Candida*

Dr. W.J.H.M. van den Bosch
huisarts, Vakgroep Huisarts-, Sociale en
Verpleeghuisgeneeskunde, Nijmegen
P. Verbruggen
student geneeskunde, Vakgroep Huisarts-,
Sociale en Verpleeghuisgeneeskunde,
Nijmegen

In deel 1 van deze twee artikelen over verwekkers van vaginale infecties zijn de infecties met *Candida albicans* behandeld (Tijdschr Huisartsgeneeskde 1997; 14(5): 137-41). In dit tweede deel komen andere verwekkers aan bod en wel: *Gardnerella vaginalis* en de micro-organismen die oorzaak zijn van bacteriële vaginose en niet-specifieke vaginitis. (Tijdschr Huisartsgeneeskde 1997; 14(6): 200-8.)

Sleutelwoorden: bacteriële vaginose, niet-specifieke vaginitis, vagina-infecties.



BACTERIËLE VAGINOSE

De niet-specifieke vaginitis, ook wel bacteriële vaginose genoemd omdat tekenen van ontsteking meestal afwezig zijn, lijkt zijn oorzaak te vinden in een veranderde interactie tussen diverse anaërobe bacteriën, *Bacteroides*- en *Mobiluncus*-soorten en waarschijnlijk ook *Gardnerella vaginalis*.³⁰ Normaliter bestaat de vaginale flora voor het overgrote deel uit lactobacillen, die het zure milieu van de vagina onderhouden. Bij de bacteriële vaginose worden bij kweken verschuivingen waargenomen in de onderlinge verhoudingen ('dysbacteriose'), waardoor ook pH-veranderingen optreden.⁵

Het is niet duidelijk of er een microbiële veroorzaker is voor de bacteriële vaginose. De diagnose wordt dan ook meestal gesteld als voldaan wordt aan enkele criteria bij afwezigheid van een specifieke verwekker zoals *Trichomonas*, *Chlamydia* of gonokokken. Aangeraden wordt echter om bij een bacteriële vaginose altijd kweken op geslachtsziekten in te zetten, als de kans daarop aanwezig is.

Prevalentie

Door de afwezigheid van een duidelijke verwekker en het daardoor ontbreken van een gouden standaard voor de diagnostiek, vinden vele auteurs uiteenlopende prevalentiecijfers. De diagnosegroep niet-specifieke vaginitis loopt bij patiënten met sympto-

men in prevalentie uiteen van 6-47%, en bij symptomloze patiënten tot 5%. De prevalentie van bacteriële vaginose loopt uiteen van 18-28% bij patiënten met symptomen tot 8% bij symptomloze vrouwen.^{8,9,11,14,21,31} Prevalentiecijfers van *Gardnerella vaginalis* daarentegen zijn gelijk in beide groepen: 50-53%.^{5,10,31}

Daarnaast blijkt in de totale groep van vrouwen met fluorklachten 12-74% draagster van *Gardnerella* te zijn.¹⁰ In een groep patiënten, positief voor *Trichomonas vaginalis*, bleek 91% ook voor *Gardnerella* positief te zijn, en 57% te voldoen aan de criteria voor bacteriële vaginose.³² Verschillen zijn veelal terug te voeren tot de gestelde criteria en tot verschillen in de onderzoekpopulaties.

Symptomatologie en diagnostiek

Verschillende auteurs hebben verschillende criteria voorgesteld om tot de diagnose bacteriële vaginose of een van de synoniemen (met *Gardnerella* samenhangende vaginitis, anaërobe vaginose, niet-specifieke vaginose of aminocolpitis) te komen.^{11,33} In 1984 werd consensus bereikt.³⁴ Voor de diagnose bacteriële vaginose moet aan ten minste drie van de vier volgende criteria zijn voldaan:

- aanwezigheid van homogene, grijze fluor
- pH van de fluor > 4,5
- aantonen van een positieve aminetest (het vrijkomen van

- een 'rotte-visgeur' na toevoegen van 10% KOH-oplossing aan een druppel fluor)
- aantonen van clue-cellen (vagina-epitheelcellen zó beladen met bacteriën dat celgrenzen niet meer te onderscheiden zijn) in het fysiologische-zout-preparaat

Deze criteria zijn gelijk aan die in de NHG-Standaard Fluor vaginalis.⁶⁰ De aanwezigheid van specifieke verwekkers van vaginale infecties wordt als uitsluitingscriterium beschouwd. Veel verwarring is er in het verleden ontstaan door de steeds wisselende criteria en de sterke gerichtheid op *Gardnerella vaginalis*. *Gardnerella* wordt nu gezien als één van de vele onderdelen van de vaginaflora die bij bacteriële vaginose overgroeit kan vertonen, ook al 'indicator'-bacterie genoemd. Hiervoor pleit het grote aantal symptoomloze draagsters van *Gardnerella*.

Alle genoemde criteria afzonderlijk verhogen de waarschijnlijkheid dat *Gardnerella vaginalis* aanwezig is, behalve de pH. Bij aanwezigheid van één van de criteria is de kans 40-55%, bij meer dan één al 89%. Tegelijk daalt de kans op infectie met *Candida albicans* als aan deze criteria wordt voldaan.⁵

Symptomen zijn niet bruikbaar als diagnosticum. Er bestaat een te grote variatie in symptomatologie, waarnaast ook nog eens 50% symptoomloos is. Wel is gebleken dat een hogere concentratie van *Gardnerella vaginalis* meer symptomen geeft. Geconcludeerd mag worden dat aanwezigheid van *Gardnerella* een spectrum geeft van geen tot zeer veel klachten, waarbij er symptomen gaan optreden boven een bepaalde concentratie.¹⁰

Naast de diagnostiek op klinische gronden behoort ook het maken van een Gram-preparaat tot de mogelijkheden. Veel Gram-negatieve kokken (*Gardnerella*), Gram-negatieve gebogen staafjes (*Mobiluncus* en andere anaëroben) en weinig Gram-positieve staafjes (*Lactobacillus*) vormen het beeld van de bacteriële vaginose met hoge specificiteit en sensitiviteit.³⁵ Deze methode zal door de huisarts (vrijwel) nooit worden toegepast.

Blackwell e.a. geven aan dat het meten van de pH van de fluor een simpele en betrouwbare test is. Een pH > 5,0 correleert sterk met andere positieve klinische bevindingen (abnormale afscheiding, clue-cellen, KOH-test positief). De enige aandoening die ook consequent een hoge pH geeft, is de *Trichomonas*-infectie. Aangezien beide dezelfde behandeling behoeven, zou verdere discriminatie (bijv. met de kweek) overbodig zijn, ware het niet dat *Trichomonas*, als een geslachtsziekte, om andere maatregelen vraagt.

Risicofactoren, zoals die in de literatuur worden genoemd, zijn onder andere het (doorgemaakt) hebben van een *Trichomonas*-vaginosis, seksuele activiteit (> 6 seksuele partners), IUD- en tampongebruik. Gebruik van spermicide gel of foam lijkt beschermend te werken, terwijl orale anticonceptiva geen aange-toonde bescherming geven.³⁰ Omdat het niet bevestigd is dat anaëroben en *Gardnerella* bij seks kunnen worden overgedragen, menen sommige auteurs dat er geen verband is met seksuele activiteit.³⁷ Kortom, ook het aan- of afwezig zijn van risicofactoren is niet sensitief of specifiek voor de diagnose.

Complicaties

Zoals van *Candida albicans* wordt ook van *Gardnerella vaginalis* aangenomen dat er geen (bekende) complicaties na langere tijd zijn. Wél wordt in de literatuur melding gemaakt van een verband tussen abnormale bacteriële kolonisatie van de geslachtsorganen en vroegtijdige (< 30 weken) bevallingen en late miskramen. Het betreft hier dan besmetting met mycoplasma's (*Ureaplasma urealyticum* en *Mycoplasma hominis*). Er worden bij de neonaten frequent longaandoeningen geconstateerd, waarvoor lange tijd beademing nodig is.³⁸ Andere auteurs durven dit verband niet te leggen en waarschuwen voor te vroege en/of overbodige behandeling met alle gevaren van dien, zeker in de zwangerschap.^{39,40}

Behandeling en resultaten

Veel onderzoeken bevestigen de effectiviteit van metronidazol (Flagyl) bij de behandeling van bacteriële vaginose. Een orale therapie van 7 dagen met 2-maal/dag 500 mg metronidazol geeft na verloop van tijd betere resultaten dan een eenmalige dosis van 2 gram.⁴¹ Na 1 week is 90 resp. 80% genezen. Na 3-4 weken ligt dit percentage voor beide groepen 10-20% lager.

Ook de effectiviteit van lokale therapie is onderzocht. Chloorhexidinepessaria, een vorm van lokale therapie die in Nederland niet bekend is, blijken even effectief te zijn bij de vermindering van klachten en symptomen als 2 gram metronidazol oraal. Ook de recidiefrequentie is vergelijkbaar. Bij de behandeling van recidieven wordt hier aan lokale therapie de voorkeur gegeven, omdat dan een langere behandeling gewenst is en

minder bijwerkingen verwacht worden.⁴²

Metronidazolpessaria (ook niet bekend in Nederland) blijken in een dubbelblind, met placebo gecontroleerd onderzoek eveneens zeer effectief. Opvallende bevinding is dat in de placebogroep na 1 week 53% klachtenvrij is en 29% zelfs klinisch genezen. Het natuurlijke beloop van de bacteriële vaginose lijkt gunstig te zijn.³

Omdat metronidazol in de zwangerschap gecontraïndiceerd is vanwege mutagene eigenschappen, is er naar alternatieven gezocht. Breed-spectrumpenicillinen, zoals ampicilline (2-maal/dag 700 mg gedurende 7 dagen) blijken een redelijk alternatief (69% genezing na 1 week), echter met meer bijwerkingen.⁴⁴

Ter reductie van het recidief-aantal is ook onderzocht of partnerbehandeling zinvol is. Vrouwen van wie de partners metronidazol ontvingen, lieten evenveel recidieven zien als die van onbehandelde partners. Geconcludeerd mag worden dat, zoals bij *Candida*-vaginitis, partnerbehandeling geen reductie van recidieven geeft.^{45,46}

TRICHOMONAS VAGINALIS

Microbiologie

Trichomonas vaginalis behoort tot de geslachtsziekten. Deze parasiet kan zich niet vermenigvuldigen in een zuur milieu (pH < 5,0). Onder de microscoop zijn trichomonaden als beweeglijke, peervormige micro-organismen te herkennen, met enkele zweepdraden. Zij hebben, mits de temperatuur hoog genoeg is (ten minste 37 °C), een typisch bewegingspatroon, waaraan zij gemakkelijk te herkennen zijn.

Prevalentie

De prevalentiecijfers van *Trichomonas*-vaginitis variëren in de literatuur van 1 tot 15%.^{5,8-12,21,32} Opvallend is hierbij dat symptoomloze vrouwen een zeer lage prevalentie hebben.

Symptomatologie en diagnostiek

Zowel bij vrouw als man kan *Trichomonas vaginalis* klachten veroorzaken. Bij de vrouw vaginitis, cervicitis en urethritis, bij de man voornamelijk urethritis. Toch blijft een gedeelte van de besmette personen symptoomloos, waardoor onopgemerkt overdracht plaats kan blijven vinden.

Typische verschijnselen bij de vrouw zijn een grijze, schuimende fluor, vaak riekend. Daarnaast is bij speculumonderzoek een colpitis macularis (of 'aardbeien'aspect van cervix en vagina-wand) waarneembaar. De positief voorspellende waarde van deze twee elementen bedraagt 62 resp. 90%, waar factoren als riekende, anderskleurige fluor, jeuk en roodheid een veel lagere voorspellende waarde hebben. Opgemerkt moet worden dat deze cijfers afkomstig zijn uit een SOA-kliniek, met een hogere *Trichomonas*-prevalentie dan in een huisartspraktijk.⁴⁷

De gouden standaard voor de diagnostiek is ook hier weer de kweek. Door de hoge transport-eisen gaan er echter in sommige gevallen protozoën verloren, wat zijn weerslag vindt in een iets lagere sensitiviteit. Men moet dus kweken om aan te tonen, niet om uit te sluiten. Het microscopische onderzoek van het fysiologische-zoutpreparaat heeft een hoge specificiteit (97-100%). Soms echter wordt een leukocyt voor een

trichomonade aangezien. De sensitiviteit van deze methode is echter laag (13-80%) en wordt nadelig beïnvloed door veel leukocyten.⁶

Andere diagnostische middelen zijn de directe immunofluorescentie (DIF) met monoklonale antistoffen en het cytologische uitstrijkje. De eerste methode werkt snel (< 1 uur) en met hoge sensitiviteit en specificiteit, waardoor 86% van alle besmettingen gedetecteerd wordt. Met de cytologische uitstrijkjes worden veel symptoomloze infecties gedetecteerd; deze methode wordt echter vanwege de lage specificiteit niet als diagnosticum van eerste keus aanbevolen.³² Verder onderzoek naar de waarde van de cervixuitstrijk bij de diagnostiek van *Trichomonas vaginalis* is in gang.

Erg vaak wordt bij trichomoniasis een ander micro-organisme of een geslachtsziekte gevonden (*Mycoplasma*, *Gardnerella*, bacteriële vaginose, *Neisseria* en *Chlamydia*). Bij aanwijzingen voor risikant seksueel gedrag is kweek op *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae* aan te raden.

Complicaties

Over het natuurlijke beloop en de morbiditeit na langere tijd van *Trichomonas vaginalis* is niets bekend. Wel is duidelijk dat samen met *Trichomonas* andere infecties en geslachtsziekten in hoge frequenties voorkomen. Dit micro-organisme kan onder andere overdracht en overleving van *Neisseria gonorrhoeae* bevorderen en een rol spelen bij het transport van andere micro-organismen en virussen. Het is zaak iedereen die positief is voor *Trichomonas* te behandelen om zo verspreiding te voorkomen.

Behandeling en resultaten

Behandeling van trichomoniasis bestaat net als bij *Gardnerella vaginalis* uit metronidazol in een eenmalige dosis van 2 gram (4 tabletten à 500 mg) om de therapietrouw te verhogen. Ook alle seksuele partners moeten deze behandeling ontvangen. Deze eenvoudige therapie blijkt zeer effectief te zijn (microbiologische genezing in vrijwel 100%). Bij persisterende klachten is een begeleidende infectie zeer waarschijnlijk.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Microbiologie

Ook *Chlamydia trachomatis* behoort tot de geslachtsziekten. *Chlamydiae* zijn kleine, strikt intracellulair levende bacteriën, die op gewone voedingsbodems niet gekweekt kunnen worden. Zij hebben een complexe levenscyclus, waarin zij van morfologie kunnen veranderen wanneer zij van cel naar cel overgaan. Om intracellulair te overleven, gebruiken zij de energie van de gastheercel. Daarin hebben *Chlamydiae* een grote overeenkomst met virussen. De verschillende serotypen van *Chlamydia trachomatis* veroorzaken alle verschillende ziektebeelden. Niet-genitale aandoeningen betreffen vooral oog- en longafwijkingen.⁷

Prevalentie

Cijfers uit de literatuur laten een vrij grote spreiding zien. Dit is voornamelijk op verschillen in onderzoekpopulaties terug te voeren, want in de huisartspraktijken loopt de prevalentie slechts van 0-12% uiteen voor de hele groep en van 5-12% voor de patiënten

met symptomen.^{8,11,12,21,48-50} In SOA-klinieken bedraagt de prevalentie 15-21%.^{9,51} Voor mannen is dit percentage 7,2-14,3%.^{52,53} Van een groep patiënten met 'pelvic inflammatory disease' (PID), een ernstige complicatie van enkele geslachtsziekten, is zelfs 40% positief voor *Chlamydia trachomatis*.⁵¹ In een voor *Trichomonas* positieve groep bleek 15% ook positief voor *Chlamydia* te zijn.³²

De werkelijke prevalentie in de algemene populatie, zonder enige klacht, zal waarschijnlijk toch hoger liggen. Getallen uit de literatuur zijn veelal afkomstig van vrouwen met vaginale en/of urogenitale klachten, dus met een zekere selectievoorkeur. Gezien de grote aantallen vrouwen met ernstige complicaties op een later moment (bijv. tuba-infertiliteit als eerste uiting van een *Chlamydia*-infectie), is het voorkomen van *Chlamydia*-infecties zeer waarschijnlijk hoger dan tot nu toe wordt gevonden. Veel primaire *Chlamydia*-infecties verlopen subklinisch. Tot 70% van alle voor *Chlamydia* positieve vrouwen is symptoomloos, tegenover 25% van de positieve mannen.⁵⁴

Symptomatologie en diagnostiek

Zoals vermeld kunnen *Chlamydiae* een spectrum van ziektebeelden veroorzaken. De bespreking hier blijft beperkt tot de genitale aandoeningen. Naast mucopurulente cervicitis en (non-gonokokken)urethritis bij de vrouw, kan bij de man epididymitis, urethritis, prostatitis en proctitis optreden. De meeste patiënten hebben klachten van urogenitale aard, maar deze fase wordt niet zelden 'overgeslagen', met andere woorden, patiënten hebben vaak niet

deze klachten, maar pas klachten op het moment van ernstiger complicaties.

In verband met ernstige complicaties na langere tijd is het voor de huisarts noodzakelijk te kunnen differentiëren tussen patiënten die wel en die niet voor *Chlamydia*-diagnostiek in aanmerking komen. Uit diverse onderzoeken zijn enkele belangrijke risicofactoren naar voren gekomen. Deze zijn onder andere een leeftijd jonger dan 25 jaar, een niet-blank ras (in Nederland voornamelijk Surinaams/Antilliaans), wisselende seksuele contacten, klachten van vaginale afscheiding, gebruik van orale anticonceptiva en/of andere niet-barrièremethoden, mogelijke blootstelling aan geslachtsziekten en bij onderzoek een vaginale fluor met een pH > 5,0, veel leukocyten in het natte preparaat, een vulnereabele portio (contactbloedingen en spotting), mucopurulente (niet-witte) cervixuitvloed en positieve kweken op andere geslachtsziekten. Niet alle onderzoeken hebben al deze factoren onderzocht en bevestigd.^{12,48,50}

In tabel 1 zijn voorstellen geformuleerd voor richtlijnen voor de diagnostiek van *Chlamydia trachomatis*.

In de literatuur wordt melding gemaakt van de bevinding dat orale anticonceptiva mogelijk bescherming bieden tegen PID, veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* en gonokokken.^{51,54} Hypothesen over de werking tegen PID zijn onder andere een veranderd cervixslijm met minder penetratiemogelijkheid voor bacteriën, endometriumatrofie waardoor een suboptimaal milieu ontstaat, verminderde gevoeligheid van de slijmvliescellen waardoor minder

TABEL 1.
Richtlijnen voor de diagnostiek
van *Chlamydia trachomatis*.

Seksueel actieve vrouwen:

- met (muco)purulente cervix-afscheiding
- met klachten onderin de buik, verdacht voor salpingitis
- met contactbloedingen van de cervix
- met bloedingen tussen de menstruaties
- die bevallen zijn van een neonaat die een conjunctivitis of pneumonie ontwikkelt
- met onbegrepen klachten rechts bovenin de buik

Preventief bij vrouwen jonger dan 35 jaar:

- voorafgaand aan het inbrengen van een IUD
- voorafgaand aan abortus of curettage

Seksueel actieve mannen:

- met écoulement en/of dysurie
- met prostatitis, epididymitis of proctitis

vermenigvuldiging van micro-organismen mogelijk is, en veranderde immuunreacties. Omdat de onderzoekbevindingen elkaar tegenspreken en andere onderzoeken orale anticonceptiva juist als risicofactor aanmerken, mag orale anticonceptie nooit als profylaxe tegen PID worden aanbevolen. Daarbij is bekend dat door gonokokken veroorzaakte PID veel meer symptomen geeft (dus meer ziekenhuisopnames), terwijl door *Chlamydia* veroorzaakte PID juist meer schade aan de tuba aanricht.⁵⁴ Onderzoekpopulaties bestonden uit relatief meer patiënten met een gonokokken-PID (vaker met symptomen), terwijl uitspraken werden gedaan over PID zonder specificering van verwekkers. Extrapoleren naar *Chla-*

mydia is op basis van deze onderzoeken niet toegestaan.

Omdat tot voor kort voor een kweek op *Chlamydia trachomatis* hoge eisen gesteld zijn aan het transport en dus aan de logistiek in de huisartspraktijk, is het mogelijk dat veel huisartsen vaak niet een kweek op *Chlamydia* afnemen. Daarbij komt nog eens het vaak symptoomloze beloop, waardoor helaas veel noodzakelijke diagnostiek achterwege blijft.

Naast de celkweek zijn er andere methoden om *Chlamydia*-infecties aan te tonen: de directe immuno-fluorescentie (DIF) en de 'enzyme linked immuno-sorbent assay' (ELISA). Hiervoor zijn geen levende micro-organismen meer nodig, zodat het transport geen struikelblok meer is. Met een wattenstok moet stevig rondgedraaid worden in het endocervicale kanaal, met een tweede stokje in het orificium urethrae, om celmateriaal te verkrijgen. Een speciaal transportmedium is bij DIF en ELISA niet nodig. Beide methoden behalen een hoge sensitiviteit en specificiteit (DIF: 77 resp. 97%; ELISA 85 resp. 97%) en de uitslag kan al na 24 uur beschikbaar zijn voor de huisarts.^{55,56} Serologisch onderzoek alleen is onbetrouwbaar, omdat bij 31-87% van de vrouwen met een negatieve kweek antistoffen kunnen worden aangetoond.

Op dit moment wordt de diagnostiek van *Chlamydia* in vele laboratoria verricht via de PCR-(Polymerase Chain Reaction)-techniek. Bij virussen die niet kunnen worden gekweekt en ook bij *Chlamydia* wordt DNA op kunstmatige wijze gerepliceerd in dermate grote aantallen dat het gemakkelijk aantoonbaar is.

Meestal wordt hiervoor urine gebruikt. De patiënt krijgt de instructie om ten minste 2 uur niet te plassen en het eerste deel van de urine op te vangen (ongeveer 25 ml).

Omdat het hierbij gaat om minime stukjes DNA kan iedere contaminatie het proces verstoren. Uitermate zorgvuldig werken is dan ook vereist.

Complicaties

Late complicaties van *Chlamydia*-infecties kunnen zeer ernstig zijn, zeker wanneer men zich realiseert dat de risicogroep bestaat uit jonge, nullipare vrouwen. Wanneer micro-organismen naar het kleine bekken opstijgen, ontstaan grote problemen. Naast ectopische zwangerschappen is tuba-infertiliteit zeer gevreesd. Dit zijn echter complicaties die vaak pas boven water komen bij (wens tot) zwangerschap. Eerder al kan een geschiedenis van onverklaarde, vage klachten onderin de buik, adnexitis, salpingitis of diepe dyspareunie een teken zijn geweest van *Chlamydia*-infectie. In uitzonderlijke gevallen kan een infectie een acute ontsteking van het voorste leverkapsel geven, zonder parenchymafwijkingen, gepaard gaande met hevige pijn rechts bovenin de buik (perihepatitis *Chlamydiae*, ook het syndroom van Fitz-Hugh-Curtis genoemd). Verband wordt ook gelegd met het optreden van spontane abortus, partus immaturus, het vroeg breken van de vliezen, perinatale mortaliteit, late endometritis en cervixdysplasie.

Behandeling en resultaten

Behandeling van chlamydiase is goedkoop en effectief. De thera-

pie van eerste keus is doxycycline 2-maal/dag 100 mg gedurende 7 dagen. Bij een goede therapietrouw treedt genezing op in 100%. Bij contraïndicaties (zwangerschap, intolerantie) is erythromycine 2-maal/dag 500 mg gedurende 7 dagen een goed alternatief. Alle personen met een positieve kweek, DIF of ELISA en al hun seksuele partners moeten worden behandeld. Gebeurt dit niet, dan is de therapie gedoemd te mislukken vanwege herinfectie. Ook patiënten met onduidelijke urogenitale klachten, afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek (mucopurulente fluor, cervixerytheem, slinger- of opstootpijn) en zij die contact hebben gehad met voor *Chlamydia* positieve personen moeten behandeld worden.⁴⁸ Het is in de huisartspraktijk niet strikt noodzakelijk om bij alle mannen met een bewezen urethritis (resp. prostatitis, epididymitis of proctitis) nadere diagnostiek te verrichten. Directe behandeling is te rechtvaardigen mits:

- behandeld wordt met een middel of combinatie van middelen tegen zowel *Chlamydia trachomatis* als gonorroe (bijv. doxycycline);
- benadrukt wordt dat de patiënt bij persisterende of recidiverende klachten terugkomt voor nader onderzoek;
- de vaste partner meebehandeld wordt, indien anamnestic is dat deze besmet kan zijn;
- gewezen wordt op mogelijke besmetting van losse seksuele partners.

Overigens heeft de WHO in 1993 zijn richtlijnen bijgesteld dat bij ieder onderzoek op geslachtsziekten zowel bij mannen als bij

vrouwen ook onderzoek wordt verricht op *Chlamydia*.

Duidelijk moge zijn dat preventie een belangrijke factor is in het reduceren van *Chlamydia*-infecties. Voorlichting over anticonceptie (barrière), over noodzaak van partnerbehandeling en het achterwege laten van seksueel contact totdat genezing is opgetreden, zijn daarin belangrijke onderdelen.

OVERIGE VERWEKKERS

De overige verwekkers zijn: *Neisseria gonorrhoeae*, Herpes-Simplex-Virus en *Treponema pallidum*.

Microbiologie

Neisseriae gonorrhoeae of de gonokok is als een Gram-negatieve kok aan te tonen in een uitstrijk van pus afkomstig uit de urethra. Gonokokken veroorzaken een forse ontsteking van de submucosa. Overdracht vindt plaats via seksueel contact, waarbij de gonokokken zich hechten aan het oppervlak van epitheelcellen van vagina en/of urethra.

Herpesvirussen (dubbelstrengs-DNA-virussen) zijn in diverse soorten bekend bij de mens. Herpes-SimplexVirus (HSV) type 1 en 2 zijn veroorzakers van diverse ziektebeelden, waarvan type 2 in het algemeen wordt beschouwd als veroorzaker van genitale herpes. Verspreiding van HSV type 2 vindt meestal plaats via genitogeenitaal contact, een orale route is echter niet uitgesloten.

Treponema pallidum, veroorzaker van syfilis of lues, is een type bacterie met een karakteristieke verschijning. Treponemen behoren tot de spirocheten: lange, slanke, 'kurketrekkervormige' cellen, die

met gewone microscopische technieken niet zichtbaar zijn. Pas met donkerveldmicroscopie is ook hun beweeglijkheid met flagellen te zien. Besmettingswegen zijn via seksueel contact (plaatsen waar het slijmvlies is beschadigd) en transplacentair.⁷

Prevalentie

Exacte cijfers over deze geslachtsziekten zijn, vanwege hun relatief sporadisch voorkomen, niet bekend.

- De literatuur vermeldt voor *Neisseria gonorrhoeae* prevalentiepercentages van 0,3-4% voor eerstelijnspatiënten met symptomen en 0% voor symptomloze patiënten.^{8-12,21,49} Het betreft hier echter alleen vrouwelijke onderzoekpopulaties. In SOA-klinieken liggen deze cijfers anders: 6,3-18% voor vrouwen en 1,2-11,5% voor mannen.^{9,52,53} In een voor *Trichomonas* positieve groep had 29% tevens gonorroe, in een bewezen PID-groep zelfs 51%.^{32,51}
- Over infectiecijfers van HSV type 2 is niets bekend uit de literatuur. Kwam syfilis eeuwen geleden nog epidemisch voor, tegenwoordig ziet men deze ziekte nog zeer sporadisch. De hoogste incidentie vindt men onder seksueel actieve homo-seksuele mannen. Exacte cijfers zijn uit de literatuur niet bekend.

Symptomatologie en diagnostiek

- Gonokokkeninfecties geven in het algemeen meer klachten bij mannen dan bij vrouwen. Bekend bij de man is de urethritis of 'druiper', naast epididymitis en proctitis. Bij de vrouw kan een infectie zich ook als urethritis uiten. Gevaarlijker is ech-

ter cervicitis met opstijging van de infectie en PID als gevolg. Late complicaties zijn dan zoals bij *Chlamydia*-PID. Ook perihepatitis (nogmaals het syndroom van Fitz-Hugh-Curtis) kan een complicatie van een opstijgende gonokokkeninfectie zijn. De diagnose wordt gesteld op een Gram-preparaat van vaginaal, cervicaal of uretraal secreet. Gram-negatieve intracellulaire diplokokken zijn suggestief voor de diagnose. Een kweek zal dit kunnen bevestigen. Na microscopie is het raadzaam al te beginnen met therapie.

- De diagnose herpesinfectie kan vaak al op anamnese en lichamelijk onderzoek worden gesteld. Pijnlijke, jeukende zweertjes op de geslachtsorganen en een anamnese met (wisselende) seksuele contacten zijn suspect. Ook 'herpesblaasjes' op de lippen dragen bij tot de diagnose. Het aantonen van HSV vereist speciale technieken en transportmedia. De definitieve diagnose stelt men op virusisolatie in een celkweek. De huisarts zal deze technieken echter zelden gebruiken. Gevaarlijkste complicaties van genitale HSV-infecties ziet men bij zwangeren. Wanneer een kind een besmettingskanaal passeert, kan het zelf besmet raken. Neonatale herpesinfectie kan gepaard gaan met ernstige neurologische problemen bij het kind en blijvende cerebrale beschadiging geven.
- Infectie met *Treponema pallidum* verloopt vaak subklinisch. Vroege symptomen zijn oppervlakkige, ulcererende afwijkingen aan huid en slijmvliezen. Na dit stadium (primaire syfilis) kan genezing optreden (na enkele weken) of overgang naar

het secundaire stadium plaatsvinden. Hierbij ziet men de typische huidafwijkingen (rash) aan handpalmen en voetzolen en opgezette lymfeklieren onder andere in de liezen. Na deze periode, die 2-6 weken duurt, kan een symptoomloze fase beginnen, die jarenlang kan duren (zgn. latente syfilis) tot de fase van de tertiaire syfilis aanbreekt. In deze fase ziet men huid-, lever-, bot- en cardiale complicaties naast ruggemerg- en cerebrale afwijkingen (tabes dorsalis, dementia paralytica). Deze complicaties ziet men tegenwoordig echter nog zeer zelden.

Congenitale lues treedt op bij ongeveer 100% van de levendgeboren kinderen van geïnfecteerde moeders. Transmissie kan transplacentair of perinataal verlopen. In 30-40% van de gevallen leidt infectie van een zwangere tot intra-uteriene vruchtdood. Infectie vóór de 16de zwangerschapsweek vormt nog geen bedreiging voor de vrucht en behandeling zal dan ook congenitale lues voorkomen.⁵⁷

De infectie kan opgespoord worden met de Wassermann-reactie en de VDRL-test, waarbij antistoffen worden aangetoond. Met immunofluorescentie kunnen fout-positieve uitslagen worden opgespoord, die frequent voorkomen vanwege de lage specificiteit van beide tests. De problemen bij de interpretatie van de serologische uitslagen van syfilis zijn zeer recent nog beschreven.⁵⁸

Behandeling

- De therapie van gonorroe bestaat uit het toedienen van 3 gram amoxicilline tezamen met 1 gram probenecide (om hoge-

PRAKTISCHE PUNTEN

- De prevalentie van bacteriële vaginose loopt uiteen van 18-28% bij vrouwen met symptomen tot 8% bij vrouwen zonder symptomen.
- *Gardnerella vaginalis* wordt nu gezien als één van de vele onderdelen van de vaginaflora die bij bacteriële vaginose overgroeit kan vertonen, ook al 'indicator'-bacterie genoemd.
- Samen met *Trichomonas vaginalis* komen andere infecties en geslachtsziekten in hoge frequenties voor; het kan onder andere overdracht en overleving van *Neisseria gonorrhoeae* bevorderen en een rol spelen bij het transport van andere micro-organismen en virussen.
- In verband met ernstige complicaties van *Chlamydia* na langere tijd is het voor de huisarts noodzakelijk te kunnen differentiëren tussen patiënten die wel en die niet voor *Chlamydia*-diagnostiek in aanmerking komen.
- Omdat de onderzoekbevindingen elkaar tegenspreken en andere onderzoeken orale anticonceptiva juist als risicofactor aanmerken, mag orale anticonceptie nooit als profylaxe tegen PID worden aanbevolen.
- Congenitale lues treedt op bij ongeveer 100% van de levendgeboren kinderen van geïnfecteerde moeders, waarbij de transmissie transplacentair of perinataal kan verlopen.

re plasmaspiegels te verkrijgen). Een alternatief vormt een eenmalige toediening van ciprofloxacin 500 mg (Ciproxin). In geval van zwangerschap is ceftriaxon 250 mg (Rocephin) eenmalig intramusculair de aangewezen behandeling.

- Een primaire herpes genitalis kan behandeld worden met aciclovirtabletten (Zovirax), 5-maal/dag 200 mg gedurende 10 dagen. Behandeling met aciclovir is alleen zinvol in het stadium dat er nog nieuwe blaasjes

ontstaan. Aan patiënten die meer dan zesmaal per jaar een hinderlijk recidief hebben, kan een continue profylaxe met aciclovir worden gegeven in een dosering van 2-maal/dag 400 mg (standaard).

- De behandeling van syfilis bestaat uit het intramusculair toedienen van smal-spectrumpenicillinen, zoals bijvoorbeeld benzylpenicilline in een wekelijkse dosering van 1,2 miljoen Eenheden in elke bil, gedurende 3 weken. ■

LITERATUUR

- Lamberts H. Morbidity in general practice. Diagnosis related information from the Monitoring Project. Utrecht: Huisartsenpers, 1984.
- Hoogen HJM van den, et al. Morbidity figures from general practice. Data from four general practices. 1978-1982. Nijmegen: Nijmegen University, 1985.
- Flemming Bro. The diagnosis of Candida vaginitis in general practice. Scand J Prim Health Care 1989; 7: 19-22.
- Bergen Henegouwen NGPM. Melkzuurspoelingen bij vaginitis. Een explorerend onderzoek in een huisartspraktijk. Huisarts Wet 1985; 28: 398-9.
- Reed BD, Huck W, Zazove P. Differentiation of *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, and *Trichomonas vaginalis* infections of the vagina. J Fam Pract 1989; 28(6): 673-80.
- Dekker JH, et al. Het onderzoek van de fluor bij vaginale klachten in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1992; 35(2): 46-52.
- Schaechter M, Medoff G, Schlessinger D. Mechanisms of microbial disease. Williams & Wilkins International edition 1989.
- Dekker JH, et al. Vaginale klachten in de huisartspraktijk: Waarom komen vrouwen en welke diagnoses worden bij hen gesteld? Huisarts Wet 1991; 34(10): 439-44.
- Boeke J, Faas A. Vaginitis in de huisartspraktijk. Een literatuuronderzoek. Huisarts Wet 1985; 28: 392-4.
- Schmidt H, et al. Microbiology of vaginal discharge in general practice. Scand J Prim Health Care 1986; 4: 75-80.
- Berg AO, Heidrich FE, Fihn SD, et al. Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice: Comparison of clinical examination and comprehensive microbiology. JAMA 1984; 251(5): 620-5.
- Boeke AJP, Dekker JH, Eijk JThM van. *Chlamydia trachomatis* bij vrouwen met vaginale klachten in de huisartspraktijk: Hoe vaak komt het voor en bij wie moet je eraan denken? Huisarts Wet 1991; 34(6): 260-6.
- McCue JD, et al. Strategies for diagnosing vaginitis. J Fam Pract 1979; 9(3): 395-402.
- Hoosen AA, Peer AK, Seedat MA, et al. Vaginal infections in diabetic women: is empiric antifungal therapy appropriate? Sex Transm Dis 1993; 20(5): 265-8.
- Staerfelt F, et al. A survey of genital infections in patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. Scan J Infect Dis [Suppl] 1983; 40: 53-7.
- Oriel JD, et al. Genital yeast infections. Br Med J 1972; 4: 761-4.
- Thin RN, Leighton M, Dixon MJ. How often is genital yeast infection sexually transmitted? Br Med J 1977; 2: 934.
- Baron JR, Kelly RB. Selections from current literature: Issues in the management of vaginitis. Fam Pract 1993; 10(4): 459-64.
- Bergman JJ, et al. Clinical comparison of microscopic and culture techniques in the diagnosis of candida vaginitis. J Fam Pract 1984; 18(4): 549-52.
- Boeke J, Faas A. Interdokter-betrouwbaarheid bij de diagnostiek van vaginitis. Huisarts Wet 1985; 28: 395-7.
- Bergman JJ, Berg AO. How useful are symptoms in the diagnosis of Candida vaginitis? J Fam Pract 1983; 16(3): 509-11.
- Alons-van Kordelaar JJM, Boon ME. Cervicale infecties en intra-epitheliale neoplasie. Huisarts Wet 1984; 27: 415-7.
- Farmacotherapeutisch Kompas 1994. Uitgave van de Centrale Medisch Farmaceutische Commissie van de ZiekenfondsRaad.
- Sobel JD, et al. Clotrimazole treatment of recurrent and chronic candida vulvovaginitis. Obstet Gynecol 1989; 73: 330-4.
- Roth AC, Milsom I, Forssman L, et al. Intermittent prophylactic treatment of recurrent candidiasis by postmenstrual application of a 500 mg clotrimazole vaginal tablet. Genitourin Med 1990; 66: 357-60.
- Bushell TEC, et al. Intermittent prophylaxis against recurrent vaginal candidosis. Genitourin Med 1988; 64: 335-8.
- Weersink AJL, Hoepelman IM. Wat is de therapie bij recidiverende Candida-vaginitis? Vademecum 1994; 12(35).
- Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, et al. Ingestion of yoghurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. Ann Intern Med 1992; 116: 353-7.
- Fong IW. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. Genitourin Med 1992; 68: 174-6.
- Weaver CH, Mengel MB. Bacterial vaginose. J Fam Pract 1988; 27(2): 207-15.
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983; 74(1): 14-22.
- Krieger JN, et al. Diagnosis of trichomoniasis: Comparison of conventional wet-mount examination with cytologic studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens. JAMA 1988; 259(8): 1223-7.
- Komaroff AL, et al. Management strategies for urinary and vaginal infections. Arch Intern Med 1978; 138: 1068-73.
- Mardh PA, et al, ed. Bacterial vaginose. Stockholm: Almqvist & Wiksell Int., 1984.
- Spiegel CA, et al. Identification of bacterial vaginose by direct Gram stain of vaginal fluid. J Clin Microbiol 1983; 18: 170-7.
- Blackwell AL, Fox AR, Phillips I, Barlow D. Anaerobic vaginose (nonspecific vaginitis): clinical, microbiological, and therapeutic findings. Lancet 1983; 1379-82.
- McCormack WM, Evrard JR, Laughlin CF, et al. Vaginal colonisation with *Corynebacterium vaginale*. J Inf Dis 1977; 136: 740-5.
- Hay PE, et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. Br Med J 1994; 308: 295-8.
- Priestley CJF, et al. Little evidence of causal association [letter]. Br Med J 1994; 308: 787.
- Yoong A. Spurious link may lead to over-treatment [letter]. Br Med J 1994; 308: 787.
- Swedberg J, Steiner JF, Deiss F, et al. Comparison of single-dose vs one-week course of metronidazole for symptomatic bacterial vaginose. JAMA 1985; 254(8): 1046-9.
- Ison CA, et al. Local treatment for bacterial vaginose. Br Med J 1987; 295: 886.
- Flemming Bro. Metronidazole pessaries compared with placebo in the treatment of bacterial vaginose. Scand J Prim Health Care 1990; 8: 219-23.
- Schmidt H, et al. Treatment of bacterial vaginose with metronidazole or pivampicillin. Scand J Prim Health Care 1991; 9: 197-202.
- Moi J, Erkkola R, Jerve E, et al. Should male consorts of women with bacterial vaginose be treated? Genitourin Med 1968; 65: 263-8.
- Vejtorp M, et al. Bacterial vaginose: a double-blind randomized trial on the effect of treatment of the sexual partner. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 920-6.
- Wolner-Hanssen P, Krieger JN, Stevens

- CE, et al. Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. JAMA 1989; 261(4): 571-6.
- 48 Saxer JJ. *Chlamydia trachomatis* genital infections in community-based family practice. J Fam Pract 1989; 28(1): 41-7.
- 49 Southgate LJ, Treharne JD, Forsey T. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in women attending inner city general practices. Br Med J 1983; 287: 879-82.
- 50 Flemming Bro, Juul S. Predictors of *Chlamydia trachomatis* infection in women in general practice. Fam Pract 1990; 7(2): 138-43.
- 51 Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, et al. Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptive use. JAMA 1990; 263(1): 54-9.
- 52 Hart G. Factors associated with genital chlamydial and gonococcal infection in males. Genitourin Med 1993; 69(5): 393-6.
- 53 Hoek JAR van den, Haastrecht HJA van, Fennema JSA, et al. Voorkomen en risicofactoren van infectie met *Chlamydia trachomatis* bij bezoekers van een geslachtsziekten-polikliniek in Amsterdam. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133(48): 2392-6.
- 54 Washington AE, Gove S, Schachter J, Sweet RL. Oral contraceptives, *Chlamydia trachomatis* infection, and pelvic inflammatory disease: A word of caution about protection. JAMA 1985; 253(15): 2246-50.
- 55 Southgate L. The diagnosis and management of Chlamydial cervicitis: A test of cure. J Fam Pract 1990; 31(1): 33-5.
- 56 Koolbergen K. Een bijzonder geval van *Chlamydia*-infectie. Huisarts Wet 1987; 30: 194-5.
- 57 Frans GJM, Brand PLP, Muskiet FD. Onvoldoende screening op congenitale lues op Curaçao; 1987-1991. Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138(34): 1712-5.
- 58 Henquet CJM, Vries RR de. Problemen bij de interpretatie van serologische uitslagen van syfilis. Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138(34): 1705-8.
- 59 Bosch WJHM van de, Verbruggen P, Bor H, Lisdonk E van. Recidiverende vaginale candida-infecties in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1996; 39: 408-11.
- 60 Dekker JH, Boeke AJP, Damme D, et al. NHG-Standaard Fluor Vaginalis. Huisarts Wet 1994; 37: 70-8.
- 61 Lisdonk E, Bosch WJHM van de, Huygen FJA, Lagro-Janssen T [red]. Ziekten in de huisartspraktijk. Tweede druk. Utrecht: Bunge, 1994.
- 62 Dekker JH, Veenhof LJG, Heeres PH, et al. NHG-Standaard Pelvic Inflammatory Disease. Huisarts Wet 1995; 38: 310-6.
- 63 Boeke AJP, Griethuysen JJI, Versteeg JW, et al. NHG-Standaard Herpes genitalis. Huisarts Wet 1995; 38: 576-80.
- 64 Versteeg JW, Westerveld MC, Boeke AJP, et al. NHG-Standaard Condylomata acuminata. Huisarts Wet 1995; 38: 581-4.
- 65 Wigtersma L, Fokke HE, Malenstein MM van, et al. NHG-Standaard Urethritis bij mannen. Huisarts Wet 1996; 39: 177-83.

RECTIFICATIE

Naar aanleiding van de publicatie van het FIT-onderzoek (Lancet 1996; 348: 1535-41) werd op 21 februari jl. in dit tijdschrift een advertorial geplaatst, getiteld 'Werkzaamheid alendronaat bewezen, risico heupfractuur gehalveerd'. In de tekst hiervan is een zin opgenomen, die niet correct is geformuleerd. Het betreft de zin: 'Omdat bisfosfonaten

de naam hebben klachten van maag en slokdarm te geven, is in het onderzoek vrij veel aandacht gegeven aan de inname van alendronaat.'

De zin had moeten luiden: 'Bisfosfonaten worden in het algemeen goed verdragen; eventuele bijwerkingen zijn meestal gastro-intestinaal van aard. Omdat de zogenaamde aminobisfosfonaten incidenteel gepaard kunnen gaan met slokdarmklachten, is in het onder-

zoek vrij veel aandacht gegeven aan de inname van alendronaat.'

Uit de resultaten van het betreffende onderzoek bleek overigens dat de verdraagbaarheid van alendronaat gedurende drie jaar behandeling vergelijkbaar was met die van placebo. Dit gold in het bijzonder ook voor bijwerkingen aan het bovenste deel van het maagdarmlkanaal.

J.J.J. Bartstra, arts-journalist, Twisk

Trisporal

samenstelling Trisporal bevat 100 mg itraconazol per capsule. **eigenschappen** Itraconazol is een synthetische triazolverbinding met een fungicide activiteit tegen dermatofyten, gisten, *Aspergillus* spp. en andere pathogene fungi. **indicaties, dosering en wijze van toediening** : Vulvovaginale candidose: tweemaal 2 capsules per dag of 3 dagen eenmaal daags 2 capsules. Spruw, tinea corporis, tinea cruris: 2 weken 1 capsule per dag. Tinea pedis, tinea manus: 4 weken 1 capsule per dag. Pityriasis versicolor: 1 week 2 capsules eenmaal per dag. Onychomycose: Pulsstherapie - Een puls bestaat uit tweemaal per dag 2 capsules gedurende een week, gevolgd door een periode van 3 medicatievrije weken. In totaal worden 3 pulsen gegeven. Continue behandeling - 3 maanden 2 capsules eenmaal per dag. Tijdens of direct na de maaltijd innemen. **contra-indicaties** : Specifieke overgevoeligheid voor Trisporal of voor verwante azolderivaten. Gelijktijdige toediening met terfenadine, astemizol, cisapride, oraal midazolam of triazolam. Zwangerschap. **waarschuwingen** : Niet voorschrijven aan patiënten met preëxistente leverziekten of met levertoxiciteit op andere geneesmiddelen. Bij symptomen als anorexia, misselijkheid, braken, moeheid, buikpijn of donker gekleurde urine de leverenzymwaarden direct bepalen en, indien afwijkend, de therapie stoppen. Er is nog weinig klinische ervaring bij kinderen. Zo nodig dosis aanpassen bij patiënten met lever- en nierinsufficiëntie. Behandeling staken indien neuropathie optreedt. **interacties** : Enzyminducerende geneesmiddelen zoals rifampicine en fenytoïne verlagen de itraconazolspiegels; er zijn onvoldoende gegevens over interactie met andere enzyminducerende geneesmiddelen. Itraconazol kan het metabolisme remmen van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochromen van het type 3A. Dit kan leiden tot een verhoging en/of verlenging van de werking en bijwerkingen van deze geneesmiddelen. Bekende voorbeelden hiervan zijn terfenadine, astemizol, cisapride, oraal midazolam en triazolam (zie ook de rubriek "contra-indicaties"). Verder: warfarine, cyclosporine A en mogelijk tacrolimus, digoxine, calciumkanaalblockers van het dihydropyridine-type en kinidine. **gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding** Zwangerschap voorkomen. Tijdens de zwangerschap Trisporal niet gebruiken. Geen borstvoeding geven tijdens de Trisporal-therapie. **beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken** Er dient rekening gehouden te worden met de incidentele mogelijkheid van duizeligheid. **bijwerkingen** Gastro-intestinale bijwerkingen als misselijkheid, buikpijn of dyspepsie, hoofdpijn en duizeligheid kunnen voorkomen. Er zijn meldingen van allergische reacties (jeuk, uitslag, urticaria en angio-oedeem), reversibele verhoging van leverenzymen en een geval van Stevens-Johnson syndroom. Bij patiënten die gedurende langere tijd werden behandeld (meestal patiënten met ernstige ziekten en uitgebreide co-medicatie), kwamen meer bijwerkingen voor (meestal waren deze van gastro-intestinale aard). Daarnaast zijn bij dergelijke langdurige behandelingen incidenteel gevallen waargenomen van hypokaliëmie, oedeem, hepatitis en haarverlies. Ook zijn geïsoleerde gevallen van perifere neuropathie waargenomen, voornamelijk bij langdurige behandelingen en bij immuungecompromitteerde patiënten. Een causaal verband met het gebruik van itraconazol was niet in al deze gevallen aan te tonen. **verpakking** Doos met 4 of 15 capsules in doordrukstrips. **prijzen (apotheken-kooprijzen excl. BTW)** en vergoeding 4 capsules à 100 mg f 26,60; 15 capsules à 100 mg f 99,75. Volledige vergoeding in het kader van de AWBZ. uitgebreide produktinformatie op verzoek beschikbaar.



JANSSEN-CILAG B.V.

Postbus 90240 5000 LT Tilburg telefoon: 013-583 73 73 fax: 013-583 73 00